

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-298065

(43)Date of publication of application : 10.11.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70

(21)Application number : 09-106523

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 24.04.1997

(72)Inventor : MANABE EIICHIRO

(54) PLASTER HAVING WARM FEELING

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a plaster having warming activities, and reducing a dermal irritation caused by a nonsteroidal antiinflammatory agent, etc., by forming a specific substrate layer containing water on a supporting layer comprising a polymer film and a woven or nonwoven fabric.

SOLUTION: This plaster having warm feeling is obtained by using a laminate obtained by adhering a polymer film having ≤ 200 g/m²/24 hr moisture permeability to a woven or nonwoven fabric as a supporter layer, and forming a hydrophilic substrate layer containing 30-80 wt.% water on the woven or nonwoven fabric face of the supporter layer. The hydrophilic substrate is for example a polyacrylic acid, gelatin and casein. Formulation of indomethacin, ketoprofen, felbinac, etc., is preferable in view of antiinflammatory activities. The formulation of a blood flow promoter such as vitamin E acetate and sodium polyethylenesulfonate is preferable in view of increasing effects of a skin temperature.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

05.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-298065

(43) 公開日 平成10年(1998)11月10日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 9/70

識別記号

3 2 2

3 0 4

F I

A 6 1 K 9/70

3 2 2

3 0 4

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平9-106523

(22) 出願日

平成9年(1997)4月24日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 真鍋 栄一郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 温感貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 温熱効果が高く、かつ、皮膚刺激の少ない貼付剤を提供する。

【解決手段】 透湿度が $200\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ 以下の高分子フィルムと織布または不織布とを接着した支持体層の織布または不織布面に、水を30～80重量%含有する親水性基剤層が設けられていることを特徴とする温感貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】透湿度が $200\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ 以下の高分子フィルムと繊維または不織布とを接着した支持体層の繊維または不織布面に、水を30～80重量%含有する親水性基剤層が設けられていることを特徴とする温感貼付剤。

【請求項2】基剤層にビタミンEアセテート、ポリエチレンスルホン酸ナトリウム、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシエキス、トウガラシ末、トウガラシチンキ、カプサイシン、ニコチン酸ベンジルおよびベラルゴン酸から選ばれる少なくとも1種の血流促進剤を配合した請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】基剤層に非ステロイド性抗炎症剤を配合した請求項1または2に記載の貼付剤。

【請求項4】非ステロイド性抗炎症剤がアントラニル酸系、フェニル酢酸系、インドール系、プロピオン酸系、ピラズロン系、ベンゾサイアジン系、スルホンアミド系から選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の貼付剤。

【請求項5】非ステロイド性抗炎症剤がインドメタシン、ケトプロフェン、フェルビナク、ピロキシカムおよびフルビプロフェンから選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の貼付剤。

【請求項6】基剤のpHが3.5～7の範囲である請求項1～5のいずれかに記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は貼付剤に関し、さらに詳しくは温熱効果を有し、かつ、非ステロイド性抗炎症剤による皮膚刺激を軽減した貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】貼付剤はその使い分けから2種に分類することができる。一方は主に急性炎症（捻挫、打ち身など）に用いる冷感貼付剤であり、他方は主に慢性炎症（肩こり、腰痛など）に有効な温感貼付剤である。急性炎症の治療は患部を冷却することが必要であり、慢性炎症は逆に温めて筋肉をほぐし、血流を増加させることが必要だからである。

【0003】特開平7-330589号公報、特開平7-68582号公報、特開平8-127531号公報などには薬物の浸透拡散防止性に優れた貼付剤用支持体が記載されている。また、基剤に水を配合した貼付剤は、冷感タイプではがすときの物理的刺激の低減と冷感の増加を目的に汎用されている。しかし、温感タイプの貼付剤で水の保温効果を利用した貼付剤は報告されているものの、親水性基剤で同効果を期待した貼付剤は知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、温熱効果が高く、かつ、皮膚刺激の少ない貼付剤を提供する

ことにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、透湿性が低い高分子フィルム面に繊維または不織布を接着した支持体層の繊維または不織布面に、水を含有する基剤層を設けた貼付剤を製造したところ、得られた貼付剤は、貼付した際に高い温熱効果を有することを見出し本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、透湿度が $200\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ 以下の高分子フィルムと繊維または不織布とを接着した支持体層の繊維または不織布面に、水を30～80重量%含有する親水性基剤層が設けられていることを特徴とする温感貼付剤である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で用いる高分子フィルムは透湿度が $200\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ 以下のものであり、 $100\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ 以下のものがさらに好ましい。高分子フィルムの透湿度が $200\text{ g/m}^2/24\text{ hr}$ を超えると十分な保温効果が発揮できなくなるからである。フィルムの厚みは透湿性に影響するが、使用感の点から500 μm 未満のものが好ましく、150 μm 未満のものがさらに好ましい。

【0008】本発明における高分子フィルムとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリアミド、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ポリスチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリカーボネート、塩酸ゴムなどで形成されたものがあげられるが、皮膚との気密性を確保するため、皮膚面に対して追従性を有する素材が好ましく、特にポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン-酢酸ビニル共重合体のフィルムなどが好ましい。また、フィルム層は、目的に応じて2層以上の樹脂層で形成されたものでもよいが、その素材の選択には、ヒートシール性があり、簡単に熱融着できるものを選ぶのが好ましい。

【0009】本発明における繊維または不織布は、貼付剤に一般に使用されるものなら特に限定されず、繊維としてはネル、綿、絹、ポリエステル、ナイロンなどがあげられる。繊維または不織布の厚さは、ガーゼのように薄く目の粗いものから、厚さ2mm程度の厚手のものでも適度の目の間隙を有するものであれば使用可能である。

【0010】親水性基剤としては、ポリアクリル酸、ゼラチン、カゼイン、プルラン、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロ

リドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、ポリマレイン酸共重合体、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、ポリエチレンイミンなどの合成または半合成の親水性ポリマーなどの従来用いられるものがあげられる。

【0011】基剤中には水分を30～80重量%配合する必要がある、50～80重量%の配合量が好ましい。30重量%未満であると保温効果が十分でなく、80重量%を越えて配合すると製造が困難になるからである。

【0012】また、本発明の貼付剤は基剤のpHが3.5～7の範囲が好ましく、4～6.5の範囲がさらに好ましい。pHが3.5～7の範囲を外れると皮膚刺激が生じるからである。

【0013】一般的に貼付剤では、フェナム酸などのアントラニル酸系、ジクロフェナック、フェルピナクなどのフェニル酢酸系、インドメタシンなどのインドール系、ケトプロフェン、フルブプロフェンなどのプロピオン酸系、フェニルブタゾンなどのピラゾロン系、ピロキシカムなどのベンゾサイアジン系、ニメスライドなどのスルホンアミド系などの非ステロイド性抗炎症剤を配合すると抗炎症効果の点から好ましい。しかし、それらの非ステロイド性抗炎症剤はそれ自身が皮膚刺激を発現することがあることも本発明者らは見出したが、本発明の貼付剤により、それらの抗炎症剤を配合したときに生じる皮膚刺激、特にインドメタシンにより生じる独特の皮膚刺激を低減させる効果があることもわかった。その皮膚刺激の低減効果は皮膚血流が上昇することによるものと推測されるが、具体的な理由は不明である。

【0014】それらの非ステロイド性抗炎症剤を配合するときの配合量は、基剤中0.1～10重量%が好ましく、0.1～5重量%がさらに好ましい。貼付剤の場合、非ステロイド性抗炎症剤の配合量が0.1重量%未満であると抗炎症効果が期待できず、10重量%を越えて配合すると非ステロイド性抗炎症剤自身の皮膚刺激が生じる可能性があるためである。

【0015】また、本発明では、ビタミンEアセテート、ポリエチレンスルホン酸ナトリウム、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキスを、トウガラシ末、トウガラシチンキ、カプサイシン、ニコチン酸ベンジル、ペラルゴン酸などの血流促進剤を配合すると皮膚温上昇効果の点で好ましい。血流促進剤としては安全性及び有効性の点から、ビタミンEアセテート、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキスを、ニコチン酸ベンジルまたはポリエチレンスルホン酸ナトリウムが特に好ましい。

【0016】本発明での皮膚温上昇効果は、血流促進剤の影響を大きく受けるので、血流促進剤によって配合濃度は異なる。すなわち、ビタミンEアセテートは基剤中0.1～5重量%、ノニル酸ワニリルアミドは0.001～0.5重量%、トウガラシエキスを原生薬換算量として0.1～30重量%、ニコチン酸ベンジルは0.0

1～5重量%、ポリエチレンスルホン酸ナトリウムは0.01～5重量%の範囲で配合することが好ましい。それらの範囲未満であると、血流促進剤配合効果が十分に得られず、それらの範囲を超えて配合すると、血流促進剤自身の皮膚刺激が生じる場合があるからである。

【0017】また、本発明の貼付剤の基剤には必要に応じて低級アルコール（メタノール、エタノール、変性エタノール、イソプロピルアルコールなど）、溶解補助剤（アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸エステル類、各種植物油、各種動物油、多価アルコール脂肪酸エステル、アルキルグリセリルエーテル、炭化水素類、乳酸、水酸化ナトリウムなど）、界面活性剤（ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレンアルキルアミド、ポリオキシエチレンアルキルアミン、レシチン誘導体、高分子乳化剤など）、乳化安定剤（高級アルコールなど）、ゲル化剤（高分子など）、粘着剤などの通常使用される基剤成分などを配合でき、使用目的によっては血管拡張剤（塩化カルプロニウム、センブリ抽出物、オタネニンジンエキスなど）、副腎皮質ホルモン（酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンなど）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸など）、保湿剤（ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、冬虫夏草抽出物、サフラン抽出物など）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ヒノキチオールなど）、抗酸化剤（ジブチルヒドロキシルエーテル、イソプロピルガレートなど）、清涼化剤（メントール、ハッカ油、カンフルなど）、香料、色素などを本発明の効果が損なわれない範囲で配合できる。

【0018】

【発明の効果】本発明により、高い温熱効果を持つばかりでなく、非ステロイド性抗炎症剤の皮膚刺激を低減した貼付剤を提供することが可能になった。

【0019】

【実施例】以下、実施例および試験例により、本発明をさらに具体的に説明する。

【0020】実施例1

ポリアクリル酸ナトリウム 4重量%
 ポリアクリル酸 8
 グリセリン 6
 水酸化アルミニウムマグネシウム 0.25
 無水ケイ酸（平均粒子径：10 μ m） 1.5
 ニッコールTS-10（商品名） 0.3
 インドメタシン 0.5
 精製水 79.45

ポリアクリル酸ナトリウム及びポリアクリル酸にグリセリン及び70重量%分の精製水を加えて溶解した。この溶液に無水ケイ酸を残りの精製水で攪拌しながら均一に混合した。別に、ニッコールTS-10および水酸化アルミニウムマグネシウムを均一に攪拌後、先のポリアクリル酸の水溶液に加えて混合し、貼付膏体とした。

【0021】得られた貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせ、その後不織布に両面テープを用いてポリエチレン製高分子フィルム（透湿度100g/m²/24hr）を貼り付けた。所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0022】実施例2

実施例1のインドメタシンをケトプロフェンに変更した処方で実施例1に準じて貼付剤を得た。

【0023】実施例3

実施例1のインドメタシンをフルビプロフェンに変更した処方で実施例1に準じて貼付剤を得た。

【0024】実施例4

実施例1のインドメタシンをフェルビナクに変更した処方で実施例1に準じて貼付剤を得た。

【0025】実施例5

実施例1のインドメタシンをフルビプロフェンに変更した処方で実施例1に準じて貼付剤を得た。

【0026】実施例6

実施例1のインドメタシンをピロキシカムに変更した処方で実施例1に準じて貼付剤を得た。

【0027】実施例7

ポリアクリル酸ナトリウム 4重量%
 ポリアクリル酸 8
 グリセリン 6
 水酸化アルミニウムマグネシウム 0.25
 無水ケイ酸（平均粒子径：10 μ m） 1.5
 ニッコールTS-10 0.3
 ジフェンヒドラミン 0.1

ノニル酸ワニルアミド 0.005
 ニコチン酸ベンジル 0.125
 インドメタシン 0.5
 精製水 79.22

上記処方、実施例1に準じて貼付剤を製造した。

【0028】実施例9

実施例1の処方で貼付膏体を製造し、この貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせた。不織布に両面テープを用いてウレタン製高分子フィルム（透湿度150g/m²/24hr）を貼り付けた。所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0029】実施例10

実施例1の処方で貼付膏体を製造し、この貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせた。不織布に両面テープを用いてポリプロピレン製高分子フィルム（透湿度50g/m²/24hr）を貼り付けた。所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0030】比較例1

実施例1の処方で貼付膏体を製造し、この貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせた。所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0031】比較例2

実施例1よりインドメタシンを除いた処方で貼付膏体を製造し、この貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせた。その後所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0032】比較例3

実施例7の処方で貼付膏体を製造し、この貼付膏体をポリエステルのライナー上に約1mmの厚さで展延後、ポリエステルの不織布を貼り合わせた。その後所定の大きさに裁断し貼付剤を得た。

【0033】試験例1

実施例1及び比較例1、2で得られた貼付剤を、被験者6名に24時間、閉塞貼付した。24時間後、貼付剤を剥がし皮膚刺激を目視判定、直後値とした。その後1時間後、3時間後、5時間後、24時間後も同様に判定した。目視判定は反応なしを0、かすかな紅斑を1、明らかな紅斑を2としスコア化した結果を表1に示した。

【0034】

【表1】

検 体	ス コ ア				
	直 後	1 時間後	3 時間後	5 時間後	24 時間後
実施例1	0.17	0.17	0.17	0	0
比較例1	1.16	1.50	1.33	1.00	0.83
比較例2	0.17	0	0	0	0

【0035】表1から明らかなように、実施例1はインドメタシンの皮膚刺激を明らかに軽減し、インドメタシ

ンの配合されていない比較例2とほぼ同等な結果となった。

【0036】試験例2

実施例7および比較例3で得られた製剤について、肩こりを訴える患者10名を対象に有効性アンケート試験を行った。用法・用量としては、1日数回、適量を患部に

貼付するように指示した。貼付終了時に開始時と比較した肩こり症状改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で評価した。結果を表2に示した。

【0037】

【表2】

検 体	人 数				
	著明改善	中等度改	軽度改善	不 変	悪 化
実施例7	1	5	3	1	0
比較例2	0	1	5	3	1

【0038】試験例3

実施例7および比較例3で得られた製剤について、ラットへの貼付試験を行い、インドメタシン血中濃度推移を測定した。適用方法はラットを背位固定後、腹部30cm²の範囲に貼付し、経時的に頸部動脈より採血した。定

量はHPLC法を用いて行った。このときの定量限界は50ng/mlであった。その結果を表3に示した。

【0039】

【表3】

検 体	血 漿 中 イ ン ド メ タ シ ン 濃 度 (ng/ml)				
	2 時 間	4 時 間	6 時 間	8 時 間	2 4 時 間
実施例7	N.D.	50.2	71.9	89.4	152.9
比較例3	N.D.	N.D.	50.6	72.8	123.9

【0040】試験例4

実施例7および比較例3で得られた製剤について、男性被験者10名の背部部に14X10cmに切断した貼付剤を投与し、経時的な皮膚温変化をサーモグラフィー（日本光電）を用いて測定した。被験者は皮膚温を一定とするため恒温恒湿（温度23℃、相対湿度60%）に保た

れた室内に入室した後、上半身の衣服を脱衣し待機させた。被験者が脱衣1時間後、その室内にて皮膚温が一定になった事を確認し、測定を開始した。結果を初期から皮膚温変化（℃）の平均値として表4に示した。

【0041】

【表4】

検 体	皮 膚 温 変 化 (℃)				
	1 時 間	2 時 間	4 時 間	6 時 間	8 時 間
実施例7	+0.5	+2.3	+2.9	+2.5	+2.3
比較例3	-0.3	-0.1	+0.2	+0.3	+0.5